

## A method and apparatus for determining the erythrocyte sedimentation rate

**Publication number:** DE69518834T

**Publication date:** 2001-01-11

**Inventor:** BONNEVIAL GEORGES (FR); DUFRESNE  
CHRISTOPHER (FR); DAVIS HENRY (US); EMIN JEAN  
(FR)

**Applicant:** BECTON DICKINSON CO (US)

**Classification:**

- international: **G01N33/49; G01N15/05; G01N33/49; G01N15/04;**  
(IPC1-7): G01N33/50; G01N15/05

- European: G01N15/05

**Application number:** DE19956018834T 19950721

**Priority number(s):** EP19950111491 19950721

**Also published as:**

EP0754945 (A1)  
US5745227 (A1)  
JP9101303 (A)  
EP0754945 (B1)  
ES2151939T (T3)

more >>

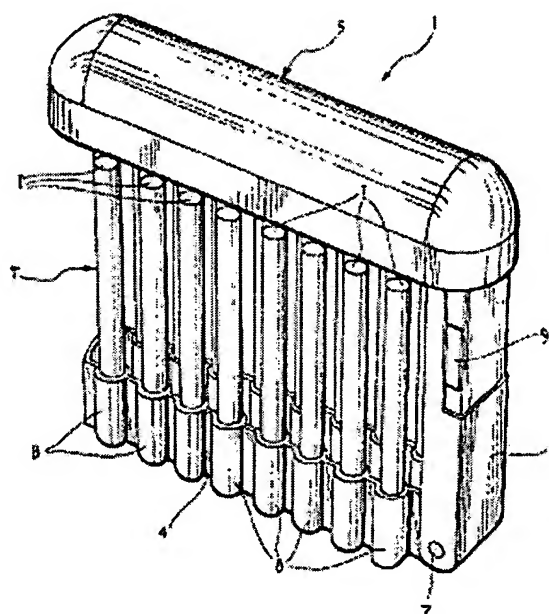
[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE69518834T

Abstract of corresponding document: **EP0754945**

In an improved method for measuring the erythrocyte sedimentation rate (ESR) a pre-evacuated test tube (T) is used to collect a blood specimen. The tube (T) is made of a material such as glass or plastics and contains an anticoagulant/mixing agent. For testing, the tube (T) is put into a rack (1) and loaded into an instrument which mixes the specimen briefly. An optical sensor (3) is used to record the location of the blood/air meniscus at initial time. At subsequent time intervals thereafter for periods up to 20 minutes or less, the optical sensor (3) identifies and measures the location of the cell/plasma interface (I) within an observation window constituting a minor portion of the overall length of the tube (T). The measured value is then converted by an algorithm (10, 11) to the value which would be obtained using the classical Westergren method.

FIG. 2



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

97 EP 0 754 945 B 1

10 DE 695 18 834 T 2

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
G 01 N 33/50  
G 01 N 15/05

- 21 Deutsches Aktenzeichen: 695 18 834.8  
95 Europäisches Aktenzeichen: 95 111 491.7  
96 Europäischer Anmeldetag: 21. 7. 1995  
97 Erstveröffentlichung durch das EPA: 22. 1. 1997  
97 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 13. 9. 2000  
47 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11. 1. 2001

DE 695 18 834 T 2

73 Patentinhaber:  
Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, N.J., US

74 Vertreter:  
Weickmann & Weickmann, 81679 München

84 Benannte Vertragsstaaten:  
DE, ES, FR, GB, IT

72 Erfinder:  
Bonnevial, Georges, F-38570 Le Cheylas, FR;  
Dufresne, Christopher, F-38560 Jarrie, FR; Davis,  
Henry, Kinnelon, New Jersey 07405, US; Emin,  
Jean, F-38960 Saint Etienne de Crossey, FR

54 Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II 5 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 695 18 834 T 2

1-9. Mai 2000

Becton, Dickinson and Company  
EP 95 111 491.7  
22208P DEU

Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen die Bestimmung der Erythrocyten-Sedimentationsrate (ESR) in einer Blutprobe. Das hierzu für die ESR-Messung verwendete Standard-Laborverfahren ist das sogenannte Westergren-Verfahren. Ein allgemeiner Überblick über dieses Verfahren findet sich in "ICSH Recommendations for Measurement of Erythrocyte Sedimentation Rate", erschienen im Journal of Clinical Pathology 1993; 46: 198-203.

Im wesentlichen sieht das Westergren-Verfahren die Abnahme einer Blutprobe in einem Teströhrchen (Pipette) zur Bildung einer 200-mm-Blutsäule in Gegenwart eines Antikoagulans vor. Nach kurzem Mischen der Probe wird das Teströhrchen in eine Vorrichtung oder ein Gerät mit Sensoren wie einem optischen Sensor gegeben, um die Lage des Blut/Luft-Spiegels zu einer Anfangszeit aufzuzeichnen. Nach einem Zeitraum von 60 oder 120 Minuten identifiziert und mißt dann die Bedienungsperson oder der Sensor die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche. Der Abstand vom anfänglichen Blut/Luft-Spiegel zur endgültigen Zell/Plasma-Grenzfläche in Millimetern ergibt den typischen Westergren-Ausgangswert für den Test, ausgedrückt in Einheiten von mm/h.

Ein grundlegender Nachteil des herkömmlichen Westergren-Verfahrens liegt in der beträchtlichen Länge des Teströhrchens (typischerweise mehr als 200 mm), wodurch dieses ungeeignet zur unmittelbaren Verwendung für die Blutabnahme ist. Infolgedessen muß Blut für den Test entweder unter Verwendung einer Spritze oder eines vorevakuierten Röhrchens abgenommen werden, und das so abgenommene Blut muß dann in das Westergren-Teströhrchen transferiert werden. Abgesehen davon, dass dies unpraktisch ist, setzt eine derartige Arbeitsweise die Bedienungsperson der Gefahr aus, während des Transfers mit dem Blut in Kontakt zu gelangen.

Es gibt bereits Systeme, die diesen Nachteil nicht haben und eine ESR-Bestimmung unter Verwendung von bedeutend kürzeren Röhrchen als die 200-mm-Westergren-Standard-pipette ausführen.

Beispiele für einen solchen Stand der Technik sind beispielsweise die in der FR-A - 2 394 797 geoffenbarte Vorrichtung, wo auf die mögliche Verwendung von Teströhrchen mit einer Länge in Bereich von 100 mm bis 200 mm hingewiesen wird, oder das unter dem Markennamen SEDISCAN von der Zessionarin der vorliegenden Anmeldung vertriebene ESR-Messsystem. Dieses System und die dazugehörige Arbeitsmethode dienen als Basis für den Oberbegriff der Ansprüche 1 und 21. Ein SEDISCAN-Gerät ist zur Verwendung in Verbindung mit (unter dem Markennamen SEDITAINER - wobei sowohl SEDISCAN als auch SEDITAINER eingetragene Warenzeichen von Becton Dickinson and Company sind - vertriebenen) Röhrchen ausgelegt, die im wesentlichen aus einem 5-ml-Entnahmeröhrchen

mit einer Länge von 120 mm und einem Außendurchmesser von 10,25 mm bestehen, das flüssiges Natriumcitrat/Citronensäure in einem Verhältnis von 4:1 enthält. Bei Verwendung des obigen Röhrchens liefert das SEDISCAN-Gerät einen extrapolierten Westergren-Wert nach 30 Minuten, der sich ohne weiteres mit aktuellen 60- und 120-min-Westergren-Werten vergleichen lässt. Es ist jedoch notwendig, nahezu die gesamte Röhrchenlänge (etwa 70-80 mm Blutsäulenhöhe von 100 mm) zu untersuchen, um die ESR vorauszusagen. Das Röhrchen wird senkrecht gehalten.

Ein anderes System, bei dem "kurze" Röhrchen verwendet werden, wird unter dem Markennamen VESMATIC von der italienischen Firma Diesse Diagnostica Senese S.r.l. vertrieben. Das Röhrchen zur Verwendung bei diesem letzteren System hat überall rechteckige Gestalt und ist am Röhrchenboden dreieckig. Auch hier muß die gesamte Röhrchenlänge abgetastet werden, was die Verwendung einer zusätzlichen Außenhülle aus Plastik zwecks Anbringung von Patienten-Strichcode- oder Identifikationsetiketten bedingt. Die Außenhülle und die Patientenidentifikationsdaten müssen vom Röhrchen entfernt werden, bevor dieses in das Gerät zur Durchführung des Tests gegeben wird. Es besteht daher tatsächlich die Gefahr, dass aufgrund der großen Anzahl von Röhrchen, die gleichzeitig in einem Labor untersucht werden, ein Diagnoseergebnis aufgrund eines Fehlers in Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis für ein Röhrchen mit der Patientenidentifikation auf der entfernten Außenhülle unrichtigerweise dem falschen Patienten zugeordnet wird. Ein im wesentlichen gleichartiges System ist in der FR-A - 2 652 416 geoffenbart.

So ist es praktisch ein zwingendes Erfordernis für jedes Teströhrchen zur richtigen Verwendung bei einem ESR-Messtest, Patientenidentifikationsdaten aufzuweisen, die zu keinem Zeitpunkt während der Durchführung des Tests entfernt werden dürfen und können.

Auf dem Gebiet der ESR-Bestimmung besteht auch ein steigender Trend zur Ablesung der Endwerte der Untersuchung in einer bedeutend kürzeren Zeit als den standardmäßigen 60 Minuten des Westergren-Verfahrens. Beispielhaft für diesen Trend ist die Vorrichtung der US-A - 4 474 056, wo die für ein Absetzen der Erythrocyten erforderliche Zeit durch ein Fenster nahe dem oberen Ende des Teströhrchens gemessen wird. Schließlich sollte die für den Test erforderliche Blutmenge (und daher die dem Patienten zu entnehmende Blutmenge) so gering wie möglich gehalten werden.

Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende grundsätzliche Problem besteht in der Schaffung einer Lösung, mit der die Nachteile der Lösungen des Standes der Technik gemeinsam ausgeschaltet werden, u.zw. durch Schaffung eines ESR-Bestimmungsverfahrens, bei welchem:

- "kurze" Röhrchen verwendet werden, die vorzugsweise zur direkten Blutabnahme konzipiert sind;

- Patientenidentifikationsdaten, die einmal am Röhrchen angebracht wurden, nicht wieder entfernt werden können, wodurch es unmöglich wird, die Probe von der Patientenidentifikation zu trennen;
- zuverlässige ESR-Werte in einem Zeitraum geliefert werden, der viel kürzer als die standardmäßigen 60 oder 120 Minuten von Westergren sind; und
- die Menge an dem Patienten zu entnehmendem Blut auf ein Minimum beschränkt wird.

Erfindungsgemäß wird ein derartiges Resultat mittels eines Verfahrens mit den in Anspruch 1 beanspruchten Merkmalen erzielt. Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine entsprechende Vorrichtung wie in Anspruch 24 beansprucht.

Bei der derzeit bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein vorevakuiertes Teströhrchen zur Probennahme verwendet, das aus einem Material wie Glas oder Kunststoff hergestellt ist und ein Antikoagulans enthält. Das Röhrchen wird dann in ein Gestell gegeben und in ein Gerät eingebracht, das die Probe kurz mischt. Bei dem Gerät kommen dann optische Sensoren zur Aufzeichnung der Lage des Blut/Luft-Spiegels zu einer Anfangszeit zum Einsatz. In anschließenden Zeitintervallen über Zeiträume von bis zu 30 Minuten, typischerweise 20 Minuten oder weniger, identifizieren und messen dann die optischen Sensoren die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche. Diese Messwerte werden dann durch eine gegebene Beziehung, z.B. einen Algorithmus, in die Werte umgewandelt, die bei Verwendung des klassischen Westergren-Verfahrens (200 mm Blutsäulenhöhe und Blut/Citrat-Verhältnis 4:1) erhalten würden.

Weitere Einzelheiten betreffend das Röhrchen T und die darin enthaltenen Additiva sind in einer parallelen Europäischen Patentanmeldung enthalten, die zum selben Zeitpunkt von derselben Anmelderin wie der vorliegenden Anmeldung eingereicht wurde.

Die Erfindung wird nunmehr rein beispielhaft unter Bezugnahme auf die angeschlossenen Zeichnungen beschrieben, worin:

- Fig. 1 ein erfindungsgemäßes Teströhrchen zeigt,
- Fig. 2 und 3 diagrammartig die typische Anordnung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeigen, und
- Fig. 4 bis 7 die Beziehung zwischen den Ergebnissen des erfindungsgemäßen Verfahrens und den Ergebnissen, die unter Verwendung des klassischen Westergren-Verfahrens erzielt würden, zeigen.

In Fig. 1 ist ein beispielhaftes erfindungsgemäßes Röhrchen allgemein mit T bezeichnet. Das Röhrchen T, das typischerweise aus Glas oder Kunststoff hergestellt sein kann, hat eine rohrförmige, vorzugsweise zylindrische Wand mit einem Außendurchmesser von nicht weniger als etwa 7 mm und nicht mehr als etwa 9 mm. Die Länge des Röhrchens T (die ungefähr der Höhe der darin gebildeten Blutsäule entspricht) beträgt vorzugsweise nicht

weniger als etwa 75 mm, aber nicht mehr als etwa 105 mm und noch bevorzugter etwa 80 mm. Der Innendurchmesser beträgt vorzugsweise nicht weniger als etwa 5 mm und nicht mehr als etwa 7 mm und noch bevorzugter etwa 6 mm.

Der Ausdruck "Röhrchen" wie hierin und in den angeschlossenen Ansprüchen verwendet, ist selbstverständlich nicht so auszulegen, dass er streng auf die in Fig. 1 beispielhaft dargestellte typische Teströhrchen-(Pipetten-)Anordnung beschränkt ist. Auch wenn die gezeigte Anordnung momentan als die beste Art der Durchführung der Erfindung angesehen wird, sind alternative Anordnungen denkbar, wie z.B. eine, bei der das Röhrchen in einem Gerät oder einer Vorrichtung integriert ist, welche zur Abnahme von Blut und dann Weiterleitung (z.B. mittels Pumpwirkung) zu einem rohrförmigen Element zwecks Bildung der zur Durchführung des Tests verwendeten Blutsäule konzipiert ist.

Unabhängig von der speziellen Ausführungsform muß der Innendurchmesser des Röhrchens T groß genug sein, damit sich die für den Test verwendete Blutprobe sofort nach der Abnahme entsprechend durchmischen lässt, um eine vollständige Antikoagulation zu erreichen. Danach muß die Probe unmittelbar vor Beginn der ESR-Messung gleichmäßig und vollständig durchgemischt werden, um Blutzellen zu resuspendieren.

Ein Innendurchmesser von unter 5 mm verlangsamt das Mischen derart, dass es anschließend zu Gerinnung und Zellaggregation kommt, wodurch eine unvorhersehbare Beschleunigung der Absinkgeschwindigkeit der Zellen während der ESR-Messung und somit ein Fehler in der Gegenüberstellung mit dem klassischen Westergren-Verfahren verursacht wird.

Der Innendurchmesser und die Röhrchenlänge sollten auch ausreichend klein sein, um das für den Test vom Patienten benötigte Blutvolumen auf ein Minimum zu reduzieren, da ein übermäßiger Blutverlust bei Patienten als gesundheitsschädlich angesehen wird. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn es sich bei den Patienten um Kinder mit kleinem Blutvolumen und alte Menschen mit reduziertem Blutzellen-Wiederherstellvermögen handelt. Bei der beschriebenen Ausführung beträgt das erforderliche Blut typischerweise weniger als 2 ml, was als ausreichend gering angesehen wird, um kaum Auswirkungen auf die Gesundheit des Patienten zu haben.

Der Außendurchmesser und die Dicke der Röhrchenwand müssen genügend groß sein, um eine ausreichende Festigkeit und Starrheit zu bieten, damit gewährleistet wird, dass das Röhrchen während der Handhabung und der anschließenden Untersuchung nicht bricht oder sich verbiegt. Sie sollten jedoch ausreichend klein sein um zu gewährleisten, dass das Röhrchen leicht zu schneiden, formen und glätten ist, wie im Fall eines Glasröhrchens, oder durch Spritzguss herzustellen ist, wie im Fall von Plastikröhrchen. Überschüssiges Material führt zu höheren Herstellungskosten, und eine überdicke Röhrchenwand könnte die Fähigkeit

einer optischen Beobachtungseinrichtung, bei dem Versuch der Identifikation des Spiegels und der Grenzfläche durch die Wand durchzublicken, vermindern.

Vorzugsweise werden optische Abbildungssysteme wie LCDs, lineare CCDs und Videokameras in Verbindung mit einer sichtbar transparenten Röhrchenwand (zumindest was das tatsächlich beobachtete "Fenster" des Röhrchens betrifft), hergestellt z.B. aus Glas oder transparenten Kunststoffen, verwendet. Es sind jedoch auch alternative Ausführungsformen möglich, bei denen nicht optische Sensoren und/oder deutlich undurchsichtige, nicht transparente Rohrwandungen verwendet werden. Beispiele für solche alternativen Ausführungsformen sind Abbildungseinrichtungen, die außerhalb des sichtbaren Bereichs (z.B. Infrarotstrahlung) arbeiten, oder Einrichtungen, die mit einer anderen Art von Strahlung arbeiten oder auf anderen physikalischen Erscheinungen beruhen (z.B. kapazitive Sensoren und dgl.).

Aufgrund der momentanen Verfügbarkeit von Einrichtungen, die für den Einsatz im Rahmen der Erfindung konzipiert sind, werden jedoch optische Einrichtungen bevorzugt. Beispiele für solche Einrichtungen sind neben der im SEDISCAN®-System der Zessionarin eingesetzten jene, die unter den Markennamen Sony CCB-M25/CE (CCD) und Sony PSB9151A (Power Board) [Sony, Kanafawa, Japan] und Computak 6mm 1:1-2½" C (Linse aus Japan) vertrieben werden.

Das offene Ende des Röhrchens T ist vorzugsweise mit einem vakuum- und feuchtigkeitssicheren Stöpsel S verschlossen, der dazu geeignet ist, den Additivgehalt und das Blutabnahmevermögen über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen, vorzugsweise mehr als einem Jahr, aufrechtzuerhalten. Der Stöpsel S besteht vorzugsweise aus einem elastomeren Material wie Brombutyl- oder Chlorbutylgummi, der unter Verwendung einer Doppel-Blutabnahmenadel auch leicht durchstoßen werden kann und nach Entfernung der Nadel wieder dicht verschließt, um ein Auslaufen der Probe zu verhindern. Der Außendurchmesser des Stöpsels S beträgt vorzugsweise zwischen etwa 12 und etwa 17 mm, sodass er leicht eingesetzt, auf der Nadel zentriert und wieder aus einer standardmäßigen Nadelhalterung entfernt werden kann. Beispiele für einen solchen Stöpsel sind die Stöpsel, die auf evakuierten Blutabnahmeröhrchen zu finden sind und die von der Zessionarsfirma unter den Marken VACUTAINER®, HEMOGARD® und PLUS® vertrieben werden.

Das erfindungsgemäße Röhrchen T kann als selbstständiges Einwegprodukt abgepackt und verkauft werden, bestehend aus dem eigentlichen Röhrchenkörper (beispielsweise aus Glas oder Kunststoff), der vorevakuiert und mit dem Stöpsel S dicht verschlossen ist und auch eine Menge an Additiv A enthält. In erster Linie soll das Additiv als Antikoagulationsmittel/ Mischhilfe dienen.

Vorzugsweise ist das Additiv eine Mischung aus Trinatriumcitrat ( $\text{Na}_3$ ) und Zitronensäure gemischt in einer wässrigen Lösung, um eine Molarität von 0,105 M bis 0,135 M zu

erreichen. Während der Herstellung wird genug Lösung (z.B.  $0,46 \text{ cm}^3$  - bezogen auf die voranstehend ausgeführten bevorzugten Abmessungen des Röhrchens T) in das Röhrchen T gegeben, um nach Abnahme der Probe ein Blut/Additiv-Verhältnis von 4:1 zu gewährleisten. Bei Verwendung von flüssigen Citratlösungen ist jedoch auch ein Blut/Additiv-Verhältnis ab etwa 2:1 und darunter bis etwa 10:1 und darüber möglich; der mathematische Algorithmus, der die beobachtete Zellabsetzgeschwindigkeit in den klassischen Westergren-Wert umwandelt, wird entsprechend angepasst. Desgleichen können alternative Antikoagulanzen wie EDTA, Hirudin und Analoge davon oder Kalium- und Natriumoxalat in unterschiedlichen Formen wie flüssig, gefriergetrocknet, als Pulver oder als Sprühüberzug verwendet werden. Jedes kann gleichermaßen wirksam bei der Koagulationshemmung der Probe ohne Hämolyse sein und mit einem entsprechenden mathematischen Algorithmus die Umwandlung des beobachteten Werts in den Westergren-Wert ermöglichen. Aufgrund der bekannten Tendenz von Plastikröhrchen, Feuchtigkeit abzugeben, werden nichtflüssige, z.B. trockene Additiva, üblicherweise im Fall von Kunststoffröhrchen bevorzugt.

Zur weiteren Verbesserung und Erleichterung des Mischens der Probe im Röhrchen wird vorzugsweise auch ein die Oberflächenspannung des Bluts reduzierender Bestandteil als Überzug oder in Kombination mit dem Antikoagulan in flüssiger oder trockener Form in das Röhrchen eingebracht. Wünschenswerterweise ist das Tensid ein nichtionisches Tensid. Ein Beispiel für ein solches Tensid ist ein Organosilicon. Vorzugsweise ist das Organosilicon ein mit Polyalkylenoxid modifiziertes Polydimethylsiloxan. Mit Polyalkylenoxid modifizierte Polydimethylsiloxane erwiesen sich als strahlungsbeständig, bewirken keine Hämolyse des Bluts und steigern die Mischgeschwindigkeit der Probe zur Lieferung einer nichtkoagulierten und homogenen Probe ohne Zellaggregation oder Klumpenbildung.

Im allgemeinen besteht ein exponentielles Verhältnis zwischen der Mischzeit und der Tensidkonzentration, und die schnellste Mischzeit wurde bei etwa 1 Gew.-% erreicht.

Die Fig. 2 und 3 zeigen ein Gestell 1, das zur Aufnahme eines Röhrchens T oder vorzugsweise einer Mehrzahl von Röhrchen T ausgelegt ist, eine Lichtquelle 2 wie ein auf einer Seite des Gestells 1 angeordnetes fluoreszierendes Licht zur Schaffung einer Hintergrundbeleuchtung sowie eine optische Abbildungseinrichtung wie eine Videokamera 3, die auf der anderen Seite des Gestells 1 angeordnet ist und das Röhrchen oder die Röhrchen T gegen die von der Quelle 2 erzeugte Hintergrundbeleuchtung sehen kann, wie nachstehend genauer beschrieben ist.

Die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (in Fig. 2 schematisch mit I bezeichnet) wird somit als Kontrastbild (dunkel/hell, weiß/schwarz) gegen die Hintergrundbeleuchtung detektiert.

Bei der in Fig. 2 gezeigten bevorzugten Ausführungsform besteht das Gestell 1 im wesentlichen aus einem C-förmigen Rahmen mit einem unteren Arm 4 und einem gegenüber



angeordneten oberen Arm 5 zur sicheren Aufnahme des unteren bzw. oberen Endes des Röhrchens oder der Röhrchen T. Die beiden horizontalen Arme 4, 5 sind durch einen aufrechten Arm 6 miteinander verbunden, der an einem der Arme (beispielsweise dem oberen Arm 5) starr festgelegt und am anderen (im vorliegenden Fall unteren) Arm 4 bei 7 angelenkt ist. Mit dieser Vorrichtung ist es möglich, das Gestell 1 zur Einführung des oder jedes Röhrchens T in den im unteren Arm 4 vorgesehenen jeweiligen Hohlraum 8 zu öffnen und dann für die Durchführung des Tests in der Endposition sicher zu blockieren, indem das Gestell 1 mit dem oberen Arm 5 (der entsprechende Hohlräume oder einen Ausschnitt an der Unterseite aufweist - was in der Zeichnung nicht sichtbar ist) zwecks Eingriffs mit den (mit dem Stöpsel S verschlossenen) oberen Enden des Röhrchens oder der Röhrchen T in die geschlossene Position gebracht wird. Das Gestell 1 wird dann mittels eines durch einen daumenbetätigten Schieber 9 gesteuerten Blockiermechanismus in seiner Schließstellung blockiert.

Entsprechend einer an sich gut bekannten Vorrichtung sind der Kamera 3 Antriebseinrichtungen (wie motorbetriebene Zahnriemen 3a) zugeordnet, durch die sie in eine Querbewegung entlang des Röhrchens oder der Röhrchen T versetzt wird (wie mit dem Doppelpfeil der Fig. 3 angedeutet ist). Der Motor bewegt die Kamera, sodass sie jedes Gestell sieht (bei der derzeit bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind drei solche Gestelle in einer linearen Anordnung vorgesehen). Der Motor bewegt die Kamera nicht während der Zeit, während welcher sie ein bestimmtes Gestell beobachtet. Die Kamera sieht ein zweidimensionales Bild des Gestells und sieht so die Gesamtansicht jedes Röhrchens in einem Gestell. Nach Ablesen eines Gestells wird die Kamera zur Beobachtung des nächsten Gestells durch den Motor bewegt. Dem Gestell 1 ebenfalls zugeordnet ist eine rotierende Montageeinrichtung mit einer rotierenden Plattform oder Trommel, die stützende Anformungen trägt, mittels derer das Gestell 1 sicher auf der Montageeinrichtung gehalten werden kann, während sich dieses unter der Wirkung von (nichtdargestellten) Antriebseinrichtungen um eine horizontale Achse XR dreht. Das Gestell 1 und das bzw. die darin angeordnete(n) Röhrchen T werden somit vertikal um eine Achse XR gedreht, um ein gutes Durchmischen der Probe unmittelbar vor Beginn der optischen Ablesung zu erzielen. Mit dem Gestell 1 ist auch die optische Beobachtung von der Seite, beginnend unmittelbar oberhalb des Blut/Luft-Spiegels und weiter nach unten über ein Fenster W definierende Strecke folgend, möglich, wie nachstehend detailliert ausgeführt.

Auch wenn derzeit bevorzugt ist die zuvor beschriebene Gestellanordnung - an sich - nicht kritisch für die Erfindung. Es können auch andere Anordnungen wie die derzeit im SEDISCAN®-System verwendete eingesetzt werden. Dies gilt auch für die Beschaffenheit der in Form einer Videokamera 3 ausgeführten Abbildungseinrichtung. Als Alternative zu LCDs

können lineare CCD-Anordnungen und andere Einrichtungen (einschließlich nichtoptischer Einrichtungen) verwendet werden.

Auch sind die Vorrichtung zum Verschieben der Kamera 3 entlang der Gestellanordnung sowie die rotierende Montageeinrichtung für die Gestelle 1 herkömmlicher Stand der Technik und brauchen hier nicht näher beschrieben werden.

Obiges gilt - allgemein ausgedrückt - auch für die computergesteuerte Einrichtung zur Verarbeitung des Ausgangssignals von der Kamera 3 und die Möglichkeit der Verwendung eines händischen Scanners 10 zur Identifikation jedes Röhrchens T, wenn es im entsprechenden Gestell 1 untergebracht wird. Die händische Abtasteinrichtung 10 ermöglicht, dass die Identifikationsdaten (üblicherweise in Form eines Strichcodes) jedes Patienten von einem rund um den unteren Abschnitt jedes Röhrchens T bei Abnahme der Blutproben angebrachten Etikett L abgelesen werden können. Sowohl das Ausgangssignal (das üblicherweise in ein digitales Format umgewandelt wird) als auch das Signal vom manuellen Scanner 10 werden einer Datenverarbeitungseinheit wie einem Personal Computer 11 eingegeben. Als Alternative zu einem programmierten Allzweck-Computer kann ein dedizierter Computer oder Prozessor eingesetzt werden. Durch entsprechendes Programmieren (gemäß bekannten Kriterien, auf die hier nicht näher eingegangen werden muß) kann jedes Röhrchen T vor Chargieren in das Gerät als solches sicher identifiziert werden, während die in einen Standard-Westergren-Wert umgewandelte Kameraablesung 3 als sichtbare Anzeige auf einem Bildschirm und/oder als Hardcopy-Ausdruck ausgegeben oder elektronisch an den Verarbeitungscomputer, der die Patientendaten im Labor bearbeitet, übermittelt werden kann. Für einen allgemeinen Überblick über die allgemeinen Arbeitsgrundlagen einer solchen Verarbeitungseinheit wird auf das Benutzerhandbuch zur SEDIS<sup>®</sup>-Software verwiesen, das bei Becton Dickinson Vacutainer Systems and Cell Science Product Europe zur Verwendung mit dem SEDISCAN<sup>®</sup>-Messsystem erhältlich ist. Weitere Einzelheiten betreffend den Algorithmus zur Umwandlung der Kameraablesung 3 in Standard-Westergren-Werte sind im folgenden vorgesehen.

Wird eine Mehrzahl von Röhrchen (wie z.B. fünfzehn Röhrchen) T in einem Gestell gleichzeitig untersucht, so sind diese vorzugsweise im Gestell in einer Anordnung mit zwei parallelen Reihen wie in Fig. 2 gezeigt angeordnet, wobei die Röhrchen T in den nebeneinanderliegenden Reihen zweckmäßigerweise abgesetzt oder versetzt angeordnet sind, um sicher zu gehen, dass sämtliche Röhrchen T in der zweireihigen Anordnung von der entlang einer zu den beiden Reihen parallelen Linie bewegten Kamera 3 inspiziert werden können.

Vorzugsweise sind die Lagen der Röhrchen in jedem Gestell 1 derart, dass sämtliche Röhrchen im Gestell gleichzeitig von der Kamera 3 inspiziert werden können, die in bezug auf das Gestell 1 an einem bestimmten Punkt plaziert ist. Dieser Punkt wird vorzugsweise so

gewählt, dass er einer Mittenpositionierung der Kamera 3, bezogen auf die Länge des Gestells, entspricht.

Da die Röhrchen in jedem Gestell 1 von einer einzigen Stelle aus gleichzeitig von der Kamera 3 gesehen werden können, braucht die Kamera 3 nur einmal pro Gestell gestoppt werden, ohne dass irgendeine Abtastbewegung erforderlich wäre. Bei der derzeit bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind drei gleichzeitig zu untersuchende Gestelle vorgesehen, und die Bewegung der Kamera 3 entlang der Führung 3a wird somit dreimal gestoppt. Es können jedoch geeignete Steuerungen vorgesehen sein um zu verhindern, dass die Kamera an irgendeiner Stelle stehenbleibt, wo sich aus welchem Grund auch immer kein Gestell, ein Gestell ohne Röhrchen oder ein Gestell nur mit leeren Röhrchen befindet.

Aus Fig. 3 ist erkennbar, dass bei der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Röhrchen T in einem Winkel  $\alpha$  gegenüber der Vertikalen geneigt gehalten sind.

Da das klassische Westergren-Verfahren vorschreibt, dass die Probe nach einem vertikalen Aufrechtstehen von 60 oder 120 Minuten zu untersuchen ist, muß der Kliniker oder Laborant so lange warten, bevor er ein Diagnoseergebnis für den Patienten liefert. Dies führt unweigerlich zu Unzulänglichkeiten und hohen Kosten im Gesundheitswesen, wo es doch das primäre Ziel der Gesundheitspflege ist, eine Behandlung so rasch und kostengünstig wie möglich bereitzustellen.

Es wurde gefunden, dass die ESR künstlich beschleunigt wird, wenn das Röhrchen T aus der klassischen Vertikalstellung geneigt wird. Diese Tatsache wurde bereits früher erkannt, wie z.B. durch Lehrbücher wie "Clinical Haematology, 5<sup>th</sup> Edition" 1961 (Wintrobe) oder "Todd-Stanford Clinical Diagnosis by Lab Methods" 14. Ausgabe, 1969 (Davidsohn & Henry) belegt ist.

Zwar ist der zugrundeliegende Mechanismus nicht ganz klar, doch hat man das Gefühl, dass die Blutzellen, wenn das Röhrchen T in bezug auf die Vertikalstellung schräg gehalten wird, entlang der Röhrchenwand hinuntersteigen und dabei schneller beschleunigen als in der klassischen Vertikalstellung, während das Plasma aufsteigt.

Bei der in Fig. 3 gezeigten Vorrichtung kann dieses Ergebnis leicht erzielt werden, indem einfach die Drehbewegung der das Gestell 1 tragenden Montageeinrichtung am Ende der Mischstufe in einer Position gestoppt wird, in der das bzw. die Röhrchen T etwa 20° von der Vertikalposition ausgerichtet bleiben. Hierzu können Referenzkennzeichen (wie eine Kerbe oder eine optische Markierung 12) auf der die Gestelle 1 tragenden rotierenden Einrichtung angebracht sein. Solche Kennzeichen werden von entsprechenden Sensoren 12a (bekannten Typs), die als Winkellagenfühler fungieren, detektiert, um die Drehbewegung der Einrichtung in der gewünschten Winkelstellung zu stoppen.

Es wurde experimentell gefunden, dass ein Neigungswinkel von etwa 20° eine optimale Wahl darstellt. Zwar können im Prinzip ganz andere Neigungen verwendet werden,

doch wurde gefunden, dass kleinere Winkel die Sedimentationsrate nicht so stark beschleunigen und offensichtlich zu einer geringeren Reproduzierbarkeit der Messung führen. Größere Winkel sind etwas besser hinsichtlich der Sedimentationsrate, erzeugen aber eine Verzerrung für das optische Sichtgerät (z.B. die Kamera 3) bei der Wahrnehmung der Probe, insbesondere im Bereich des Blut/Luft-Spiegels, der das obere Ende der Blutsäule definiert, das sich in einem zylindrischen Röhrchen in seiner Gestalt von einem Kreis zu einer Ellipse verändert, je geneigter das Röhrchen steht. Dies kann zu einer schlechten Einstellung der Null- oder Basislinie führen, auf welcher die ESR-Messung beruht.

Beim klassischen Westergren-Verfahren wird ein 200 mm langes Röhrchen nach 60 oder 120 Minuten abgetastet. Je nach solchen Variablen wie der Gesundheit, dem Geschlecht, dem Alter und dem Hämatokrit des Patienten kann es nötig sein, das Röhrchen bis 150 mm unterhalb des Spiegels auf die Zell/Plasma-Grenzfläche abzutasten. Da die Geschwindigkeit, mit der die Zellen sinken, sehr gering ist, insbesondere in der vertikalen Position, muß die Bedienungsperson mindestens 60 min lang warten, bevor sie sicher sein kann, dass die Sinkgeschwindigkeit der Zellen tatsächlich Null erreicht hat. Größe, Kosten und Komplexität eines Geräts zur genauen Erforschung und Lokalisierung der Zell/Plasma-Grenzfläche steigen, wenn eine derart lange Strecke wie 150 mm untersucht werden muss.

Demgegenüber wird bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine viel kleinere Strecke oder ein "Fenster" W des die Probe enthaltenden Röhrchens T abgetastet.

Bei der erfindungsgemäßen Lösung wird ein kurzes Blutabnehmeröhrchen (etwa 80 mm bis etwa 110 mm, wobei etwa 80 mm der derzeit bevorzugte Wert ist) verwendet, wobei sich darin eine Blutsäule mit einer Höhe von nicht weniger als etwa 75 mm und nicht mehr als etwa 105 mm bilden kann. Das Röhrchen ist vorzugsweise um etwa 20° geneigt, um die Zellabsinkgeschwindigkeit zu erhöhen, wodurch signifikante Verschiebungen der Zell/Plasma-Grenzfläche schon früher als nach 60 min (vorzugsweise etwa 20 min oder weniger) abgelesen werden können. Daneben ist die optische Beobachtungseinrichtung so dimensioniert oder eingestellt, dass sie nur eine kurze Strecke (30-40 mm oder weniger gegenüber 70-80 mm beim SEDISCAN®-System) des Röhrchens T, die sich am oberen Ende davon befindet, abliest, wobei "am oberen Ende" eine Strecke oder ein Fenster W bedeutet, die bzw. das bei Beginn des Tests den Blut/Luft-Spiegel im Röhrchen T umfasst oder deren bzw. dessen oberer Rand unter dem Blut/Luft-Spiegel und in der Nähe desselben liegt.

Es ist erkennbar, dass beim dargestellten Ausführungsbeispiel der Erfindung Verschiebungen bei der Zell/Plasma-Grenzfläche von der Kamera 3 ohne weiteres abgelesen oder beobachtet werden, ohne dass irgendeine vertikale Abtastbewegung entlang der Teströhrchen erforderlich wäre.

Auf ganz und gar unerwartete Weise wurde gefunden, dass die Zellen durch die Streckenbeschränkung über diesen reduzierten Abschnitt W und in besagten Zeiträumen

gesunken sind, wobei die beobachteten Werte - mit einem hohen Grad an Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit - für die gewünschten ESR-Werte repräsentativ sind. Demgemäß können durch Umwandlung der beobachteten Werte Endwerte gefunden werden, die mit den klassischen Westergren-Werten ziemlich übereinstimmen.

Vorzugsweise werden die beobachteten Endwerte, wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche während des gesamten Testzeitraums (20 min oder weniger) im betrachteten Abschnitt W bleibt, zur Umwandlung in den klassischen Westergren-Wert verwendet. Auch wird vorzugsweise, wenn die Zellen mit einer derart raschen Geschwindigkeit gesunken sind, dass die Grenzfläche vor Ende der gesamten Testperiode außerhalb des Abschnitts W liegt, die zuvor beobachtete Ablesung, die in den betrachteten Abschnitt W fiel, zur Umwandlung in den klassischen Westergren-Wert herangezogen. So schafft die Erfindung durch Beobachtung nur eines kleinen Teils des Röhrchens unterhalb des Blut/Luft-Spiegels und Umwandlung des beobachteten Werts in einen klassischen Westergren-Wert in weit weniger als 60-120 Minuten eine Lösung zur Lieferung ganz und gar zuverlässiger Ergebnisse an den Patienten viel rascher als bisher.

Wie zuvor ausgeführt, wurden bereits in der Vergangenheit Versuche unternommen, kürzere Teströhrchen (d.h. kürzere Blutsäulen) zu verwenden und/oder Ergebnisse in einer kürzeren Zeit als den standardmäßigen 60-120 Minuten des Westergren-Verfahrens zu liefern. Nichtsdestoweniger ist es bei diesen früheren Methoden notwendig, die gesamte Blutsäule oder einen wesentlichen Teil derselben (etwa 70-80 %) abzutasten, um zu verlässlichen Resultaten zu gelangen.

Wider Erwarten sieht die erfindungsgemäße Lösung vor, dass die Zellsenkung nur über einen reduzierten Abschnitt oder ein Fenster der Blutsäule im Röhrchen überwacht wird, dabei aber ganz und gar zuverlässige Ergebnisse liefert, auch wenn der Gesamtzeitraum, während dem das Phänomen der Zellsenkung beobachtet wird, auf 20 Minuten oder weniger reduziert ist.

Ein weiterer, weniger offensichtlicher, aber äußerst wichtiger Vorteil der erfindungsgemäßen Lösung liegt darin, dass, da das Fenster W nur einen Teil der Gesamtlänge des Röhrchens ausmacht (siehe insbesondere Fig. 1), die restliche Röhrchenlänge zur Anbringung von Patientenidentifikationsetiketten L verwendet werden kann, um zu gewährleisten, dass das Diagnoseergebnis vom Laboranten dem richtigen Patienten zugeordnet wird. Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, als die Verwendung von positiven Strichcode-Patientenidentifikationsetiketten L, die zur Ablesung mittels manueller Scanner, wie des Scanners 10, konzipiert sind, stark zugenommen hat, u.zw. in dem Bemühen von Spitälern, die Pflegequalität bei gleichzeitiger Erhöhung der Laboreffizienz und -leistung zu verbessern. Diese Etiketten L sind typischerweise 30-50 mm lang (in Achsrichtung des Röhrchens T). Werden diese Etiketten L an "kurzen" Blutabnahmeröhrchen T zur ESR-Bestimmung

angebracht, würden sie einen derartig großen Bereich des Röhrchens T abdecken, dass es nicht möglich wäre, den Spiegel bzw. die Grenzfläche zu beobachten, um die ESR-Messung vorzunehmen. Daher können diese Etiketten nicht verwendet oder müssen entfernt werden, oder es muss die Probe für die ESR-Bestimmung in ein anderes Röhrchen T oder eine Pipette transferiert werden, oder aber es muss eine zusätzliche Außenhülle aus Plastik vorgesehen werden, um Patienten-Strichcode- oder -Identifikationsetiketten anzubringen (wie im Fall des in der Beschreibungseinleitung zitierten Diesse-VESMATIC-Systems). Dies erhöht die Möglichkeit von Fehlern, erfordert Zeit, kostet mehr Geld und/oder setzt den Laborant unnötigerweise einer Blutprobe aus.

Infolgedessen bringt die vorliegende Erfindung den bedeutenden Vorteil mit sich, dass typische Etiketten L an der Außenseite eines Primärröhrchens für eine ESR-Bestimmung in einem Bereich (dem unteren Teil des in Fig. 1 gezeigten Röhrchens T) angebracht werden können, der die Messung nicht behindert. Dies ist deswegen von Bedeutung, weil - gemäß der Erfindung - nur ein geringer Teil (wobei "geringer" etwa 50 % oder weniger, typischerweise etwa 30 % oder weniger bedeutet) der Blutsäule innerhalb des Röhrchens T tatsächlich für die Bestimmung herangezogen wird. Der restliche untere Teil der Blutsäule kann, auch wenn er bei der Gesamt-Zellsenkung eine Rolle spielt, vom Etikett L überdeckt sein, da er nicht für Bestimmungszwecke gebraucht wird.

Um dem Kliniker eine Schätzung des klassischen Westergren-Werts bei Verwendung einer kurzen Röhrchenlänge und Beobachtung nur eines kleinen Teils des Röhrchens und bei Lieferung einer Ablesung innerhalb von 20 Minuten oder weniger zur Verfügung zu stellen, ist es notwendig, einen mathematischen Algorithmus zu verwenden, um die Beziehung zwischen beobachteter Ablesung und Westergren-Wert herzustellen. Ein solcher Algorithmus wurde unter Verwendung umfassender experimenteller Daten konstruiert. Das resultierende System wurde dann geprüft, indem tatsächliche 60- und 120-min-Westergren-Werte mit extrapolierten Westergren-Werten, wie sie durch den mathematischen Algorithmus vorausgesagt wurden, verglichen wurden.

Genauergesagt wurden zur Herstellung der Beziehung Proben aus einer großen Population von ins Krankenhaus eingewiesenen oder ärztliche Versorgung suchenden Patienten ( $n = 101$ ) sowohl mit dem Westergren-Referenzverfahren als auch mit dem System analysiert. Die für das Westergren-Referenzverfahren in mm/h ausgedrückte Sedimentationsrate wurde unter Verwendung der Standard-Glaspipette zu den spezifizierten Zeitintervallen von 60 und 120 Minuten nach Einleitung des Tests eingeholt. In der Zwischenzeit wurde parallel unter Verwendung des zuvor beschriebenen Geräts und Röhrchens die ursprüngliche Höhe des Blutspiegels im Röhrchen zum Zeitpunkt 0 ermittelt. Danach wurde die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche über das Kamerasystem beobachtet und mit dem Gerät gemessen.

Diese Daten wurden in Intervallen von etwa 10, 15 und 20 Minuten nach der Anfangszeit eingeholt.

Unter Verwendung einer linearen Regressionsanalyse wurden diese Daten zuerst grafisch analysiert, indem der beobachtete Wert zu jedem Zeitintervall gegen den Wert des Referenzverfahrens aufgetragen und die Korrelation bestimmt wurde. Ein Beispiel für diese Daten ist in Fig. 4 zu sehen. Diese zeigt, dass die Korrelation sinnvoll ist ( $R^2 = 0,7088$ ), da die Fließdaten eigentlich nichtlinear sind. Es bestätigte sich auch, dass der gesamte beobachtete Zell/Plasma-Spiegel, ausgehend von der ursprünglichen Ausgangsblutsäulenhöhe von etwa 82 mm, um weniger als etwa 38 mm (46 %) gefallen war. Daraus ergibt sich, dass die Sedimentationsrate der Zellen im erfindungsgemäßen System derart ist, dass es möglich ist, den Westergren-Wert in 20 Minuten oder weniger vorauszusagen. Weiters wurde dadurch bestätigt, dass, anstatt eine wesentliche Röhrchenlänge (d.h. 75 % der Blutsäulenhöhe) zu beobachten, der Blut/Zell-Spiegel nur in den 10-, 15- und 20-minütigen Zeitintervallen beobachtet zu werden braucht, und dies nur etwa die oberen 50 % der Blutsäulenhöhe für nahezu alle Blutproben. Es war daher nicht notwendig, den unteren Teil des Röhrchens zur Beobachtung zu nützen.

Zur weiteren Verbesserung der Qualität der durch Beobachtung nur eines eingeschränkten Abschnitts der Blutsäulenhöhe in Zeitintervallen von nicht später als 20 Minuten nach Beginn des Tests erzielten Korrelation wurden dann nichtlineare polynome Algorithmen gewählt. Daneben kam man darauf, dass die Korrelation durch Verwendung zweier Gruppen derartiger Algorithmen je nach anfänglicher Säulenhöhe des Röhrchens noch weiter verbessert werden kann. Gut gefüllte Röhrchen, im vorliegenden Fall mit mehr als 80 mm gefüllte Röhrchen, werden unter Verwendung eines Algorithmus zur Vorhersage des Westergren-Werts analysiert, während Röhrchen mit einer Füllhöhe von weniger als etwa 80 mm unter Verwendung eines zweiten Algorithmus zur Vorhersage des Westergren-Werts analysiert werden. Ein Beispiel für diese Daten ist aus Fig. 5 ersichtlich. Unter Verwendung eines mehrteiligen nichtlinearen Algorithmus, der in den Tabellen 1 und 2 beschrieben ist, wurden die beobachteten Daten konvertiert, und es zeigte sich, dass die Korrelation verbessert war ( $R^2 = 0,7536$ ) und dass der Datenfluss nunmehr der Regression knapper folgt.

Zur weiteren Erhöhung der Qualität der Korrelation wurden die klinischen Untersuchungen auf eine Population von 339 Patienten an mehrfachen Stellen ausgeweitet. Der resultierende Algorithmus ist in den Tabellen 1 und 2 definiert.

#### Tabelle 1

Algorithmus zur Vorhersage des 60-Minuten-Westergren-Werts bei einer Blutsäulenhöhe von mehr als 80 mm

\* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel (d.h. die Grenzfläche) im 20-Minuten-Ableseintervall um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (0,652194 \cdot A) + (0,045525 \cdot A^2) - (0,06051 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um > 35 mm, im 15-Minuten-Ableseintervall aber um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (3,229994 \cdot B) - (0,0758 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 15-Minuten-Ableseintervall um > 35 mm, im 10-Minuten-Ableseintervall aber um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (5,634304 \cdot A) - (0,07907 \cdot C^2)$$

Algorithmus zur Vorhersage des 60-Minuten-Westergren-Werts bei einer Blutsäulenhöhe von weniger als 80 mm

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (0,652194 \cdot A) + (0,045525 \cdot A^2) - (0,06051 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um > 30 mm, im 15-Minuten-Ableseintervall aber um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (3,578074 \cdot B) - (2,1702 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 15-Minuten-Ableseintervall um > 30 mm, im 10-Minuten-Ableseintervall aber um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (5,509347 \cdot C) - (0,08674 \cdot C^2)$$

worin:

A = beobachtete Ablesung im 20-Minuten-Intervall

B = beobachtete Ablesung im 15-Minuten-Intervall

C = beobachtete Ablesung im 10-Minuten-Intervall

Tabelle 2

Algorithmus zur Vorhersage des 120-Minuten-Westergren-Werts bei einer Blutsäulenhöhe von mehr als 80 mm

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (5,53835364 \cdot A) + (0,021903042 \cdot A^2) - (4,105250868 \cdot B^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um > 35 mm, im 15-Minuten-Ableseintervall aber um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (4,625610738 \cdot B) - (0,072863681 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 15-Minuten-Ableseintervall um > 35 mm, im 10-Minuten-Ableseintervall aber um < 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (9,295466293 \cdot C) - (0,162433073 \cdot C^2)$$



Algorithmus zur Vorhersage des 120-Minuten-Westergren-Werts bei einer Blutsäulenhöhe von weniger als 80 mm

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (5,53835364 \cdot A) + (0,021903042 \cdot A^2) - (4,105250868 \cdot B^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 20-Minuten-Ableseintervall um > 30 mm, im 15-Minuten-Ableseintervall aber um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (5,527322594 \cdot B) - (2,740388301 \cdot C^2)$$

- \* Wenn der Zell/Plasma-Spiegel im 15-Minuten-Ableseintervall um > 30 mm, im 10-Minuten-Ableseintervall aber um < 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (9,660137741 \cdot C) - (0,183986082 \cdot C^2)$$

worin:

A = beobachtete Ablesung im 20-Minuten-Intervall

B = beobachtete Ablesung im 15-Minuten-Intervall

C = beobachtete Ablesung im 10-Minuten-Intervall

Die zwischen dem vorhergesagten Wert und dem Westergren-Referenzverfahren erzielten Korrelationsresultate sind aus den Fig. 6 und 7 ersichtlich ( $R^2 = 0,93$  für 60-Minuten-Westergren-Wert und  $R^2 = 0,94$  für 120-Minuten-Westergren-Wert).

Es ist leicht erkennbar, dass die verschiedenen voranstehend betrachteten Parameter (d.h. die 80 mm Blutsäulenhöhe, die 35 mm Senkungsstrecke, die 10-, 15- und 20-minütigen Ableseintervalle) zwar die derzeit bevorzugten Auswahlmöglichkeiten darstellen, jedoch keine absoluten Muss-Werte sind. Aus diesem Grund bediente man sich in den angeschlossenen Ansprüchen in Zusammenhang mit diesen Parametern des Ausdrucks "etwa", um dadurch klarzumachen, dass sämtliche möglichen geringfügigen Änderungen hinsichtlich irgendeines dieser Parameter die erwarteten Resultate nicht in Frage stellen.

Auch ist es natürlich möglich, Alternativen zu dem hierin angeführten Algorithmus zu entwickeln, die gleichermaßen wirksam sein können. Beispielsweise können die Ableseintervalle häufiger oder weniger häufig als die hierin beschriebenen 10-, 15- und 20-minütigen Intervalle gewählt werden. Infolgedessen können auch die in den Tabellen 1 und 2 geoffenbarten bevorzugten Koeffizienten entsprechend variieren. Das hier beschriebene System liefert Vorhersagen nach 20 Minuten für den klassisch unter Verwendung des Referenzverfahrens nach 60 und 120 Minuten erzielten Westergren-Wert. Das neue System bietet deutlich signifikante Vorteile für den Benützer, indem den Klinikern Diagnosewerte rascher zur Verfügung stehen. Ein weiteres Verkürzen des Ablesezyklus durch die Entwicklung alternativer Algorithmen auf die hierin beschriebene Weise oder auf ähnliche Weise würde weitere Vorteile für den Kliniker mit sich bringen.

Es ist auch durchaus möglich, Algorithmen mit mathematischen Korrekturen für die während des Tests angetroffenen Umgebungsfaktoren zu entwickeln. Solche Faktoren können die Labortemperatur einschließen, da sehr wohl nachgewiesen wurde, dass steigende Temperaturen die Sedimentationsrate erhöhen können.

Es ist auch möglich, Algorithmen mit mathematischen Korrekturen für die Blutprobe beeinflussende Patientenfaktoren zu entwickeln. Solche Faktoren können den Hämatokrit des Patienten einschließen, da sehr wohl nachgewiesen wurde, dass ein abnehmender Hämatokrit die Sedimentationsrate erhöhen kann.

Es ist auch möglich, Algorithmen zu entwickeln, um die gewünschte Korrelation zu erzielen, wenn man Probenahmeröhrchen anderer Geometrien oder Rauminhalte oder mit anderen Additiva als hierin beschrieben verwenden muss. Zum Beispiel: ein anderes Tensid; ein anderes Verhältnis von Citrat-Antikoagulans zu Blut; andere Antikoagulanzen wie EDTA, Heparin oder Hirudin; andere Röhrchendurchmesser, -formen oder -längen. Änderungen an einem dieser Faktoren machen die hierin beschriebenen Algorithmen wahrscheinlich weniger optimal. Unter Verwendung des hierin beschriebenen Verfahrens oder ähnlicher Verfahren können jedoch neue Algorithmen leicht entwickelt werden, ohne dass ungebührliche Versuche erforderlich sind, wobei das Wesentliche das Erkennen ist, dass die erfindungsgemäß erhaltenen Werte - mit einem hohen Grad an Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit - für die gewünschten ESR-Werte repräsentativ sind. Infolgedessen können die erzielten Werte über eine gegebene Beziehung (wie die zuvor geoffenbarten Algorithmen) in die klassischen Westergren-Werte umgewandelt werden.

Wie auch leicht zu verstehen sein wird, kann jeder Konvertier-Algorithmus wie die zuvor geoffenbarten und/oder erwähnten leicht gespeichert und (auf durchaus bekannte Weise) in einem Computer wie dem in Fig. 3 mit 11 bezeichneten Computer angewendet werden.

EP 95 111 491.7

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Bestimmung der Erythrocyten-Sedimentationsrate (ESR) in einer Blutprobe, enthaltend die Schritte des
  - Bildens einer Säule aus diesem Blut, welche Blutsäule zu einer Anfangszeit eine gegebene Höhe hat; und
  - Messens der Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) in bezug auf die Blutsäulenhöhe in zumindest einem anschließenden Zeitintervall, welche Lage Aufschluss über die ESR der Blutprobe gibt,dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt des Messens der Lage der Grenzfläche über eine Länge (W) umfasst, die etwa 50 % oder weniger und typischerweise etwa 30 % oder weniger der Blutsäulenhöhe ausmacht, indem die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) in zumindest einem ersten und zumindest einem zweiten Intervall von weniger als 30 Minuten ab der Anfangszeit gemessen und die ESR als ESR-Standard-Westergren-Wert bestimmt wird, der durch Polynominterpolation ausgehend von den Lagen berechnet wird, die in dem zumindest ersten und zumindest zweiten Zeitintervall gemessen werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Länge (W) am oberen Ende der Blutsäule befindet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule eine Höhe von nicht weniger als etwa 75 mm und nicht mehr als etwa 105 mm aufweist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule eine Höhe von etwa 80 mm aufweist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule einen Durchmesser von nicht weniger als etwa 5 mm und nicht mehr als etwa 7 mm aufweist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule einen Durchmesser von etwa 6 mm aufweist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge (W) etwa 30 bis 40 mm beträgt.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt des Mischens des die Säule bildenden Bluts vor der Anfangszeit einschließt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Mischen durch vertikale Rotation (XR) der Blutsäule bewirkt wird.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule in bezug auf die vertikale Position geneigt ist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutsäule in einem Winkel von etwa 20° in bezug auf die vertikale Position gehalten wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass die vertikale Rotation in einer Position gestoppt wird, in der die Blutsäule in bezug auf die vertikale Position geneigt ist.
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt des Detektierens der Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) durch optische Detektionsmittel (3) einschließt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt des Vorsehens einer Hintergrundbeleuchtung (2) für die Blutsäule und des Detektierens der Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) als Kontrastbild gegen die Hintergrundbeleuchtung (2) einschließt.
15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es die Schritte des Messens der Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) in einem Zeitintervall von bis zu 20 Minuten ab der Anfangszeit einschließt.
16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Standard-Westergren-Wert als vorausgesagter 60-Minuten-Westergren-Wert wie folgt berechnet wird:
- a) Bei einer Blutsäulenhöhe von mehr als etwa 80 mm
- \* Wenn die Zell/Plasmaspiegel-Grenzfläche in einem ersten Ableseintervall um < etwa 35 mm gesunken ist:  

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a1 \times A) + (a2 \times A^2) - (a3 \times C^2)$$
  - \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um > etwa 35 mm, in einem zweiten Ableseintervall aber um < etwa 35 mm gesunken ist:  

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a4 \times B) - (a5 \times C^2)$$
  - \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in einem zweiten Ableseintervall um > etwa 35 mm, in einem dritten Ableseintervall aber um < etwa 35 mm gesunken ist:  

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a6 \times A) - (a7 \times C^2)$$
- b) Bei einer Blutsäulenhöhe von weniger als etwa 80 mm

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a1 \times A) + (a2 \times A^2) - (a3 \times C^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um > etwa 30 mm, in dem zweiten Ableseintervall aber um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a8 \times B) - (a9 \times C^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem zweiten Ableseintervall um > etwa 30 mm, in dem dritten Ableseintervall aber um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (a10 \times C) - (a11 \times C^2)$$

worin:

A = beobachtete Ablesung in dem ersten Intervall

B = beobachtete Ablesung in dem zweiten Intervall

C = beobachtete Ablesung in dem dritten Intervall

a1-a11 konstante Werte sind.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die konstanten Werte (a1-a11) wie folgt lauten:

$$a1 = 0,652194$$

$$a2 = 0,045525$$

$$a3 = 0,06051$$

$$a4 = 3,229994$$

$$a5 = 0,0758$$

$$a6 = 5,634304$$

$$a7 = 0,07907$$

$$a8 = 3,578074$$

$$a9 = 2,1702$$

$$a10 = 5,509347$$

$$a11 = 0,08674$$

18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Standard-Westergren-Wert als vorausgesagter 120-Minuten-Westergren-Wert wie folgt berechnet wird:

a) Bei einer Blutsäulenhöhe von mehr als etwa 80 mm

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in einem ersten Ableseintervall um < etwa 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b1 \times A) + (b2 \times A^2) - (b3 \times B^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um > etwa 35 mm, in einem zweiten Ableseintervall aber um < etwa 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b4 \times B) - (b5 \times C^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem zweiten Ableseintervall um > etwa 35 mm, in einem dritten Ableseintervall aber um < etwa 35 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b6 \times C) - (b7 \times C^2)$$

b) Bei einer Blutsäulenhöhe von weniger als etwa 80 mm

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b1 \times A) + (b2 \times A^2) - (b3 \times B^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem ersten Ableseintervall um > etwa 30 mm, in dem zweiten Ableseintervall aber um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b8 \times B) - (b9 \times C^2)$$

- \* Wenn die Zell/Plasma-Grenzfläche in dem zweiten Ableseintervall um > etwa 30 mm, in dem dritten Ableseintervall aber um < etwa 30 mm gesunken ist:

$$\text{Vorausgesagter Wert (mm/h)} = (b10 \times C) - (b11 \times C^2)$$

worin:

A = beobachtete Ablesung in dem ersten Intervall

B = beobachtete Ablesung in dem zweiten Intervall

C = beobachtete Ablesung in dem dritten Intervall

b1-b11 konstante Werte sind.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die konstanten Werte (b1-b11) wie folgt lauten:

$$b1 = 5,53835364$$

$$b2 = 0,021903042$$

$$b3 = 4,105250868$$

$$b4 = 4,625610738$$

$$b5 = 0,072863681$$

$$b6 = 9,295466293$$

$$b7 = 0,162433073$$

$$b8 = 5,527322594$$

$$b9 = 2,740388301$$

$$b10 = 9,660137741$$

$$b11 = 0,183986082$$

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der erste, der zweite und der dritte Ableseintervall etwa 20, 15 bzw. 10 Minuten betragen.

21. Vorrichtung zur Bestimmung der Erythrocyten-Sedimentationsrate (ESR) in einer Blutprobe, welche Vorrichtung enthält:

- Teströhrchen (T) zur Bildung einer Säule aus dem Blut bei Gebrauch, welche Blutsäule zu einer Anfangszeit eine gegebene Höhe hat; und
- Detektoreinrichtungen (3) zum Messen der Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) in bezug auf die Blutsäulenhöhe in den Teströhrchen (T) in zumindest einem anschließenden Zeitintervall, welche Lage Aufschluss über die ESR der Blutprobe gibt, dadurch gekennzeichnet, dass
- die Detektoreinrichtungen (3) die Lage der Grenzfläche über eine Länge (W) messen, die etwa 50 % oder weniger und typischerweise etwa 30 % oder weniger der Blutsäulenhöhe in den Teströhrchen (T) ausmacht, zwecks Erzeugung mindestens eines die Lage anzeigenden Signals und
- den Detektoreinrichtungen (3) Verarbeitungseinrichtungen (11) zugeordnet sind, welche Verarbeitungseinrichtungen (11) aus dem mindestens einen Signal die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) in zumindest einem ersten und zumindest einem zweiten Intervall von weniger als 30 Minuten, vorzugsweise bis zu 20 Minuten, ab der Anfangszeit messen und den für die ESR stehenden Wert als ESR-Standard-Westergren-Wert bestimmen, der durch Polynominterpolation ausgehend von den Lagen berechnet wird, die in dem zumindest ersten und zumindest zweiten Zeitintervall gemessen werden.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoreinrichtungen (3) die Lage der Grenzfläche über eine Länge (W) messen, die sich am oberen Ende der Blutsäule in dem Teströhrchen (T) befindet, und dass das Teströhrchen (T) eine rohrförmige Wand aufweist, die zur Bildung einer Blutsäule mit einer Länge von nicht weniger als etwa 75 mm und nicht mehr als etwa 105 mm ausgelegt ist, wobei die rohrförmige Wand einen Innendurchmesser von nicht weniger als etwa 5 mm und nicht mehr als etwa 7 mm aufweist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Teströhrchen (T) eine rohrförmige Wand aufweist, die zur Bildung einer Blutsäule mit einer Länge von etwa 80 mm und einem Durchmesser von etwa 6 mm ausgelegt ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass die rohrförmige Wand einen Außendurchmesser von nicht weniger als etwa 7 mm und nicht mehr als etwa 9 mm aufweist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die rohrförmige Wand einen Außendurchmesser von etwa 8 mm aufweist.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge (W) etwa 30 bis 40 mm beträgt.
27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Teströhrchen (T) mit einer rotierenden Montageeinrichtung zum Mischen des die Säule in den Teströhrchen (T) bildenden Bluts vor der Anfangszeit verbunden sind.
28. Vorrichtung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die rotierende Montageeinrichtung zur vertikalen Rotation (XR) der Teströhrchen (T) angeordnet ist.
29. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die rotierende Montageeinrichtung mit Winkellagenfühlern (12, 12a) zum Stoppen der rotierenden Montageeinrichtung in einer Position (12), in der die Blutsäule in den Teströhrchen (T) in bezug auf die vertikale Position geneigt ist, verbunden ist.
30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoreinrichtungen (3) optische Detektionseinrichtungen (3) sind.
31. Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Hintergrundbeleuchtungsquelle (2) für die Teströhrchen (T) enthält, wodurch die optischen Detektionseinrichtungen (3) die Lage der Zell/Plasma-Grenzfläche (I) als Kontrastbild gegen die Hintergrundbeleuchtung dieser Quelle (2) detektieren.



**fig. 1**

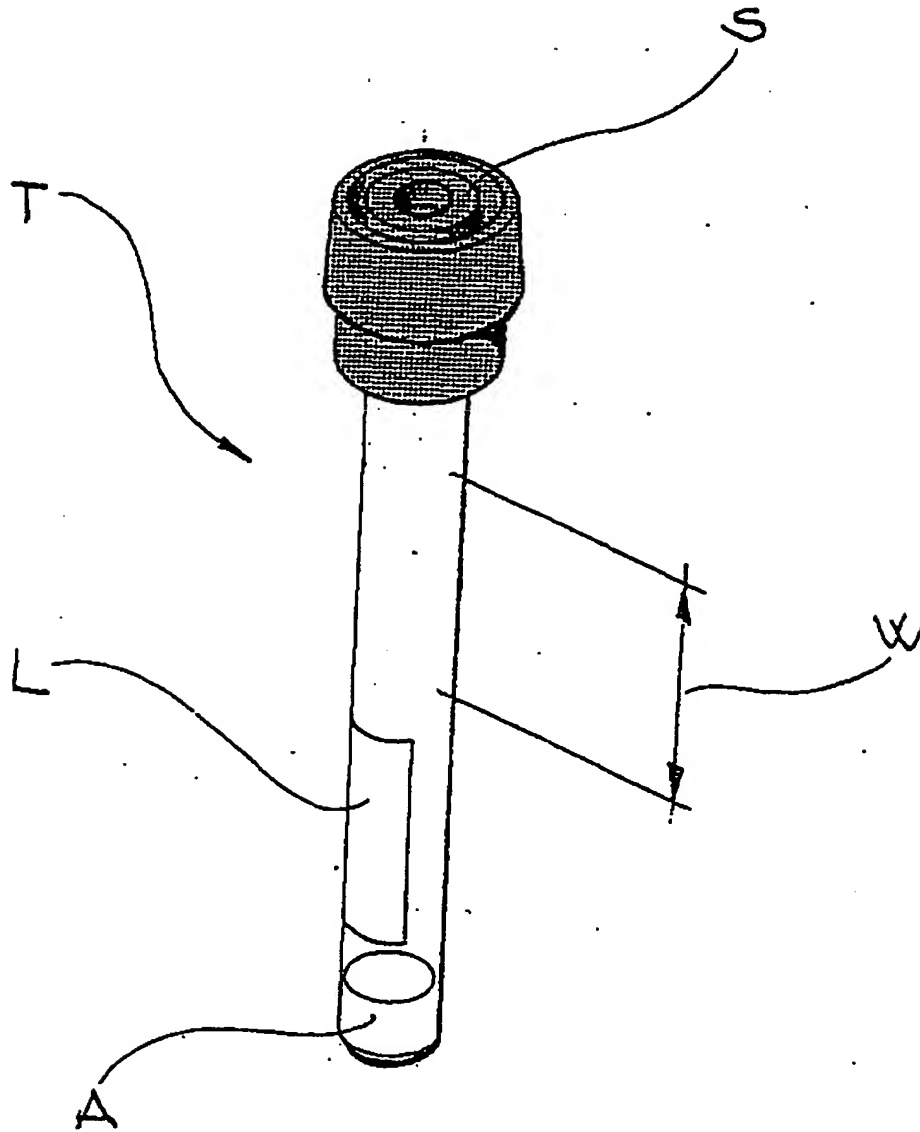
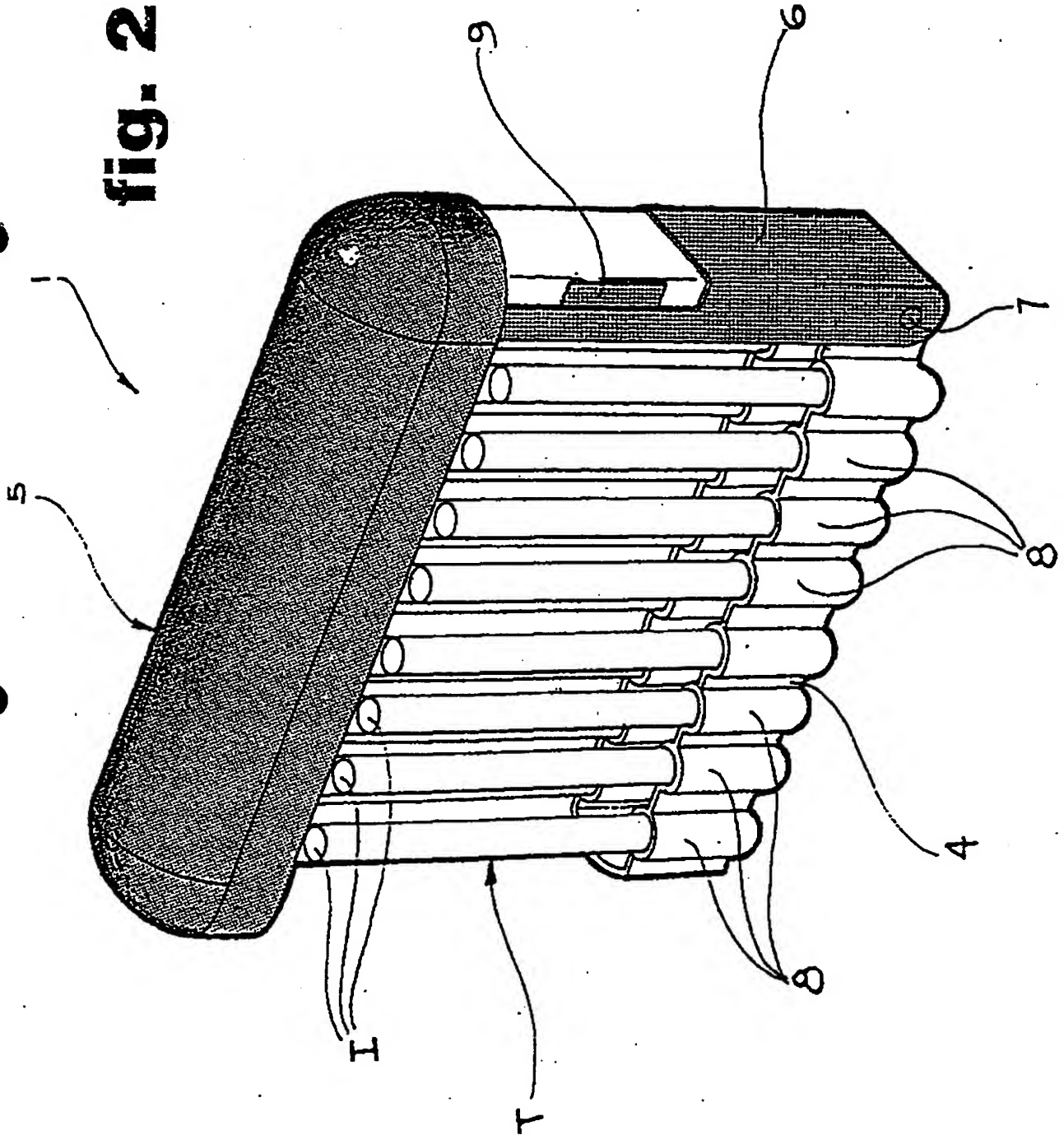
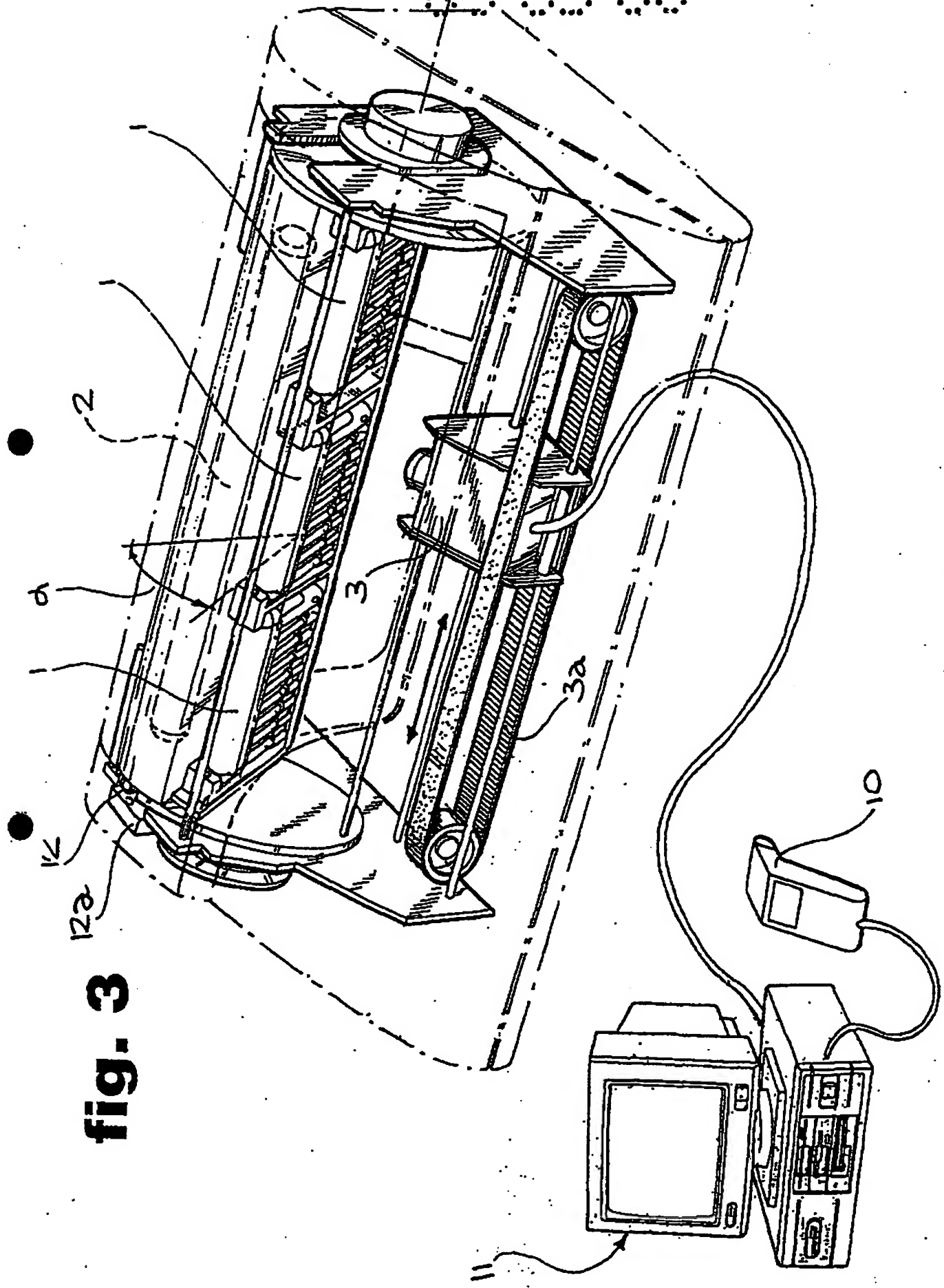


fig. 2



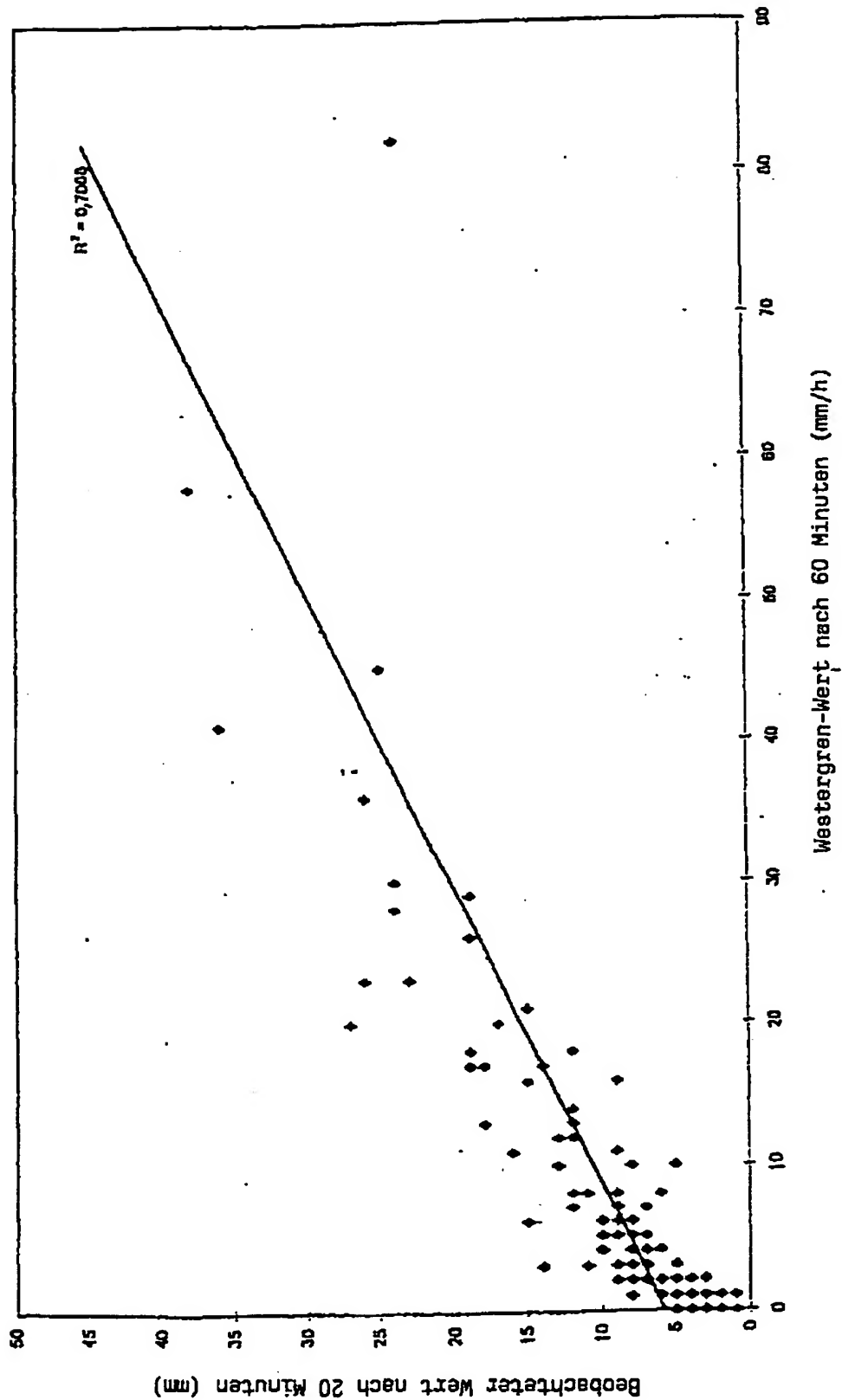
X-20.05.00 31

fig. 3



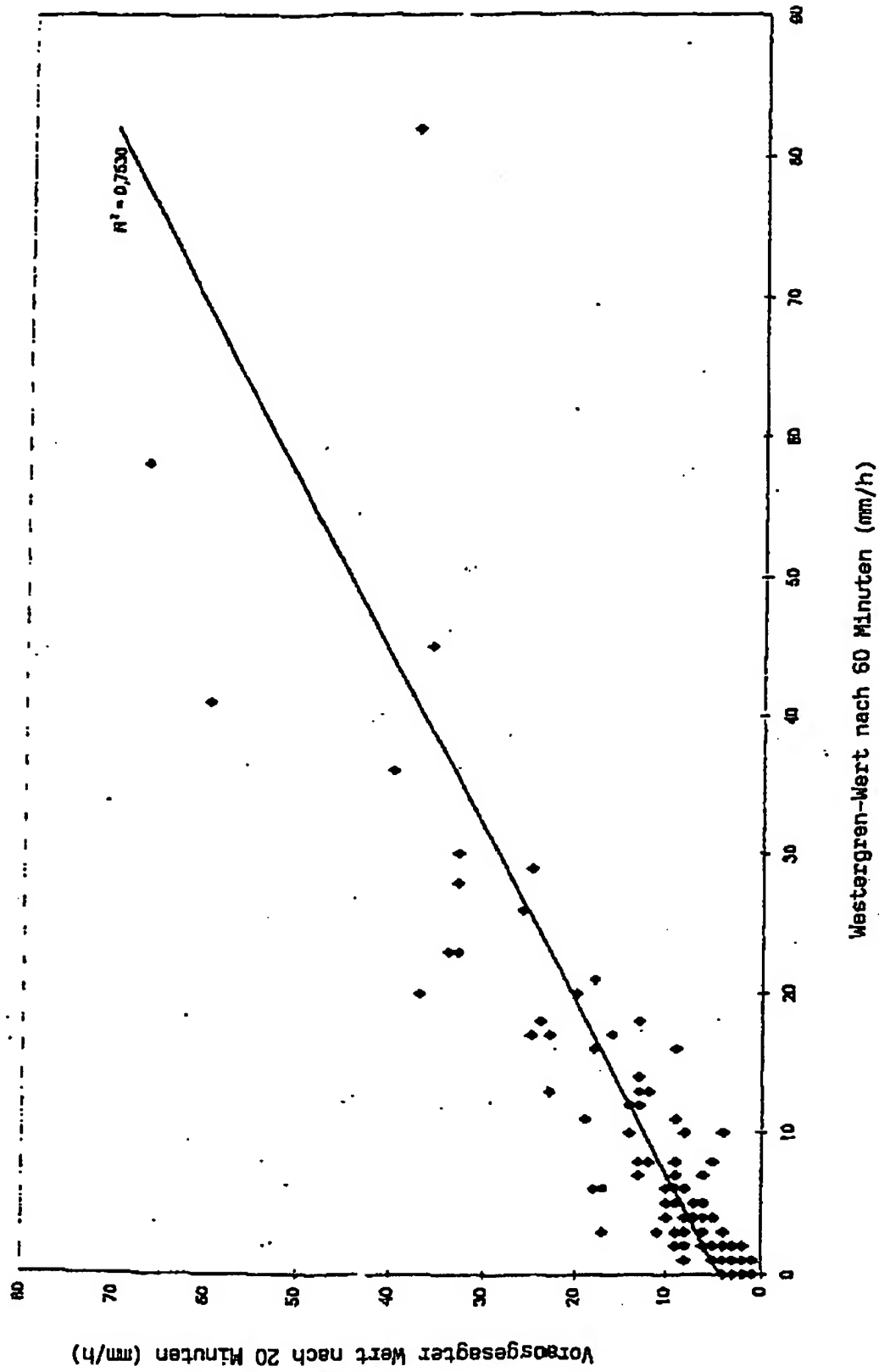
09:05:00

fig. 4



09:05:00

fig. 5



07.05.00

fig. 6

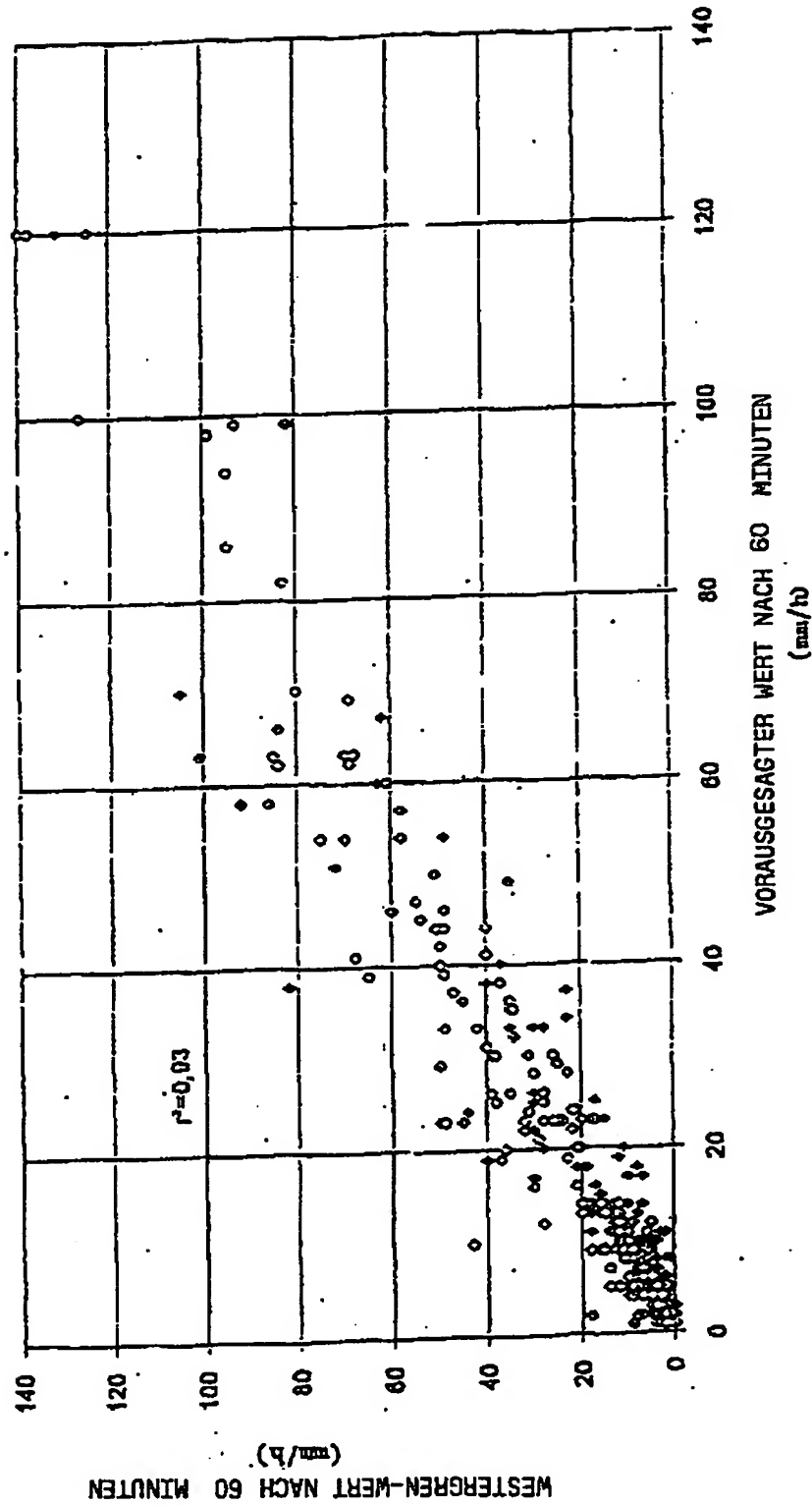
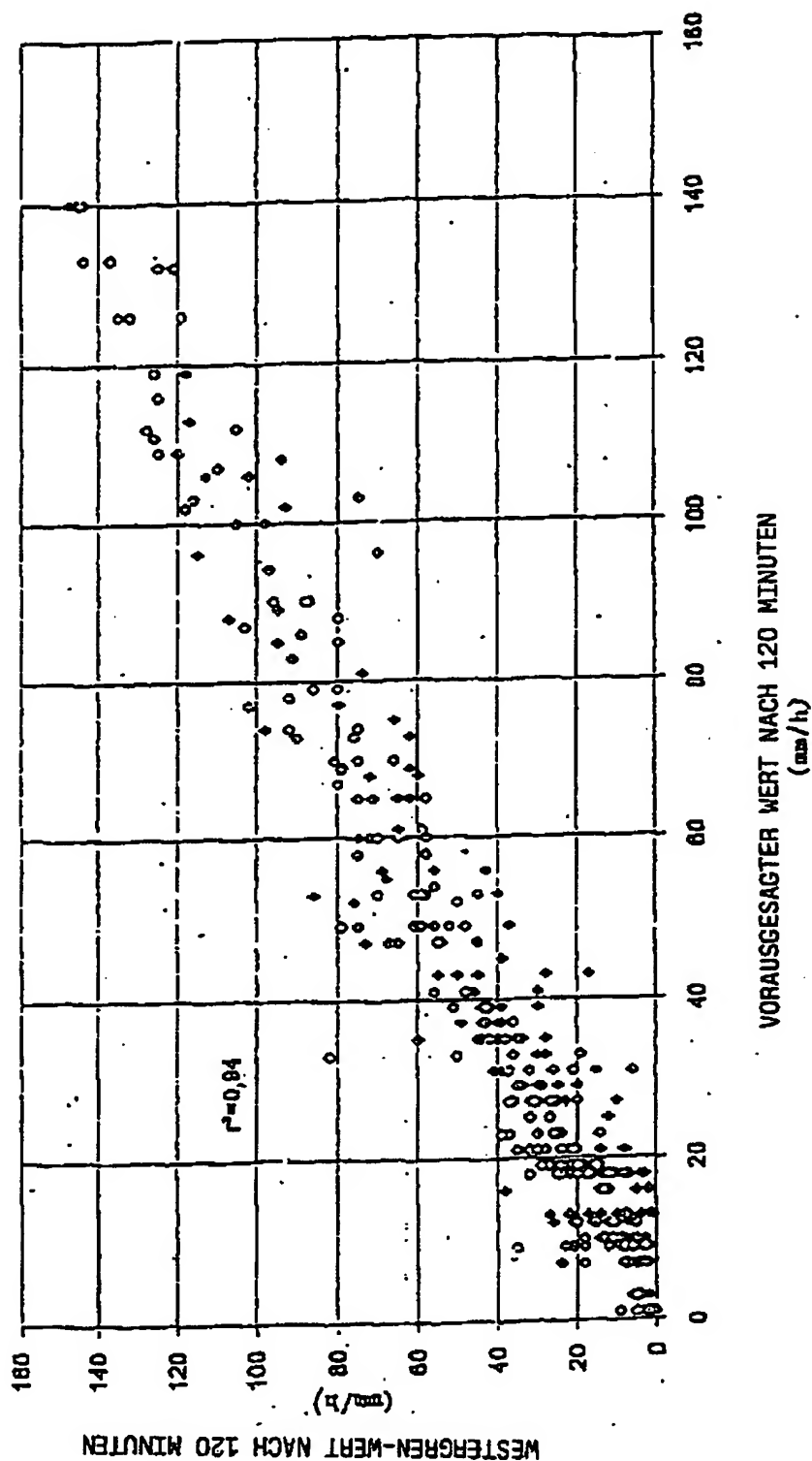


fig. 7



04.05.00